

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年5月30日 (30.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/043661 A1(51) 国際特許分類: A61K 47/38, 9/22, 31/4439, 47/04,
47/10, 47/14, 47/32, 47/44, A61P 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12132

(22) 国際出願日: 2002年11月20日 (20.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-356018
2001年11月21日 (21.11.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京
都文京区小石川4-6-1 O Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木 茂
(AOKI, Shigeru) [JP/JP]; 〒501-6027 岐阜県羽島郡川
島町緑町2-15 Gifu (JP).(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門3-5-1 37森ビル
8階 TMI総合法律事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: PREPARATION COMPOSITIONS CONTAINING ACID-UNSTABLE PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COM-
POUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 酸に不安定な生理活性化合物を含有する製剤組成物及びその製法

	△ 耐酸重量増加 (mg)	● 耐酸性 (%)
実施例1	3.9	99.8
実施例2	2.5	99.9
実施例3	2.6	99.8
実施例5	4.1	100.1
実施例6	3.3	100.8
実施例8	2.9	99.3
実施例10	4.4	99.3
実施例11	3.5	101.5
実施例12	2.9	100.9
対照例1	3.6	101.2

A. ACID-TOLERANT WEIGHT (GAIN) (MG)
B. ACID-TOLERANCE (%)
C. EXAMPLE 1
D. EXAMPLE 2
E. EXAMPLE 3
F. EXAMPLE 5
G. EXAMPLE 6
H. EXAMPLE 8
I. EXAMPLE 10
J. EXAMPLE 11
K. EXAMPLE 12
L. CONTROL EXAMPLE 1O. EXAMPLE 9
P. EXAMPLE 13
Q. EXAMPLE 14
R. EXAMPLE 15
S. EXAMPLE 16
T. EXAMPLE 17
U. EXAMPLE 18
V. EXAMPLE 19
W. EXAMPLE 20
X. EXAMPLE 21
Y. EXAMPLE 22
Z. EXAMPLE 23
AA. EXAMPLE 24
AB. EXAMPLE 25
AC. EXAMPLE 26
AD. EXAMPLE 27
AE. EXAMPLE 28
AF. EXAMPLE 29
AG. EXAMPLE 30
AH. EXAMPLE 31
AI. EXAMPLE 32
AJ. EXAMPLE 33
AK. EXAMPLE 34
AL. EXAMPLE 35
AM. EXAMPLE 36
AN. EXAMPLE 37
AO. EXAMPLE 38
AP. EXAMPLE 39
AQ. EXAMPLE 40
AR. EXAMPLE 41
AS. EXAMPLE 42
AT. EXAMPLE 43
AU. EXAMPLE 44
AV. EXAMPLE 45
AW. EXAMPLE 46
AX. EXAMPLE 47
AY. EXAMPLE 48
AZ. EXAMPLE 49
BA. EXAMPLE 50
BB. EXAMPLE 51
BC. EXAMPLE 52
BD. EXAMPLE 53
BE. EXAMPLE 54
BF. EXAMPLE 55
BG. EXAMPLE 56
BH. EXAMPLE 57
BI. EXAMPLE 58
BJ. EXAMPLE 59
BK. EXAMPLE 60
BL. EXAMPLE 61
BM. EXAMPLE 62
BN. EXAMPLE 63
BO. EXAMPLE 64
BP. EXAMPLE 65
BQ. EXAMPLE 66
BR. EXAMPLE 67
BS. EXAMPLE 68
BT. EXAMPLE 69
BU. EXAMPLE 70
BV. EXAMPLE 71
BW. EXAMPLE 72
BX. EXAMPLE 73
BY. EXAMPLE 74
BZ. EXAMPLE 75
CA. EXAMPLE 76
CB. EXAMPLE 77
CC. EXAMPLE 78
CD. EXAMPLE 79
CE. EXAMPLE 80
CF. EXAMPLE 81
CG. EXAMPLE 82
CH. EXAMPLE 83
CI. EXAMPLE 84
CJ. EXAMPLE 85
CK. EXAMPLE 86
CL. EXAMPLE 87
CM. EXAMPLE 88
CN. EXAMPLE 89
CO. EXAMPLE 90
CP. EXAMPLE 91
CQ. EXAMPLE 92
CR. EXAMPLE 93
CS. EXAMPLE 94
CT. EXAMPLE 95
CU. EXAMPLE 96
CV. EXAMPLE 97
CW. EXAMPLE 98
CX. EXAMPLE 99
CY. EXAMPLE 100
CZ. EXAMPLE 101
DA. EXAMPLE 102
DB. EXAMPLE 103
DC. EXAMPLE 104
DD. EXAMPLE 105
DE. EXAMPLE 106
DF. EXAMPLE 107
DG. EXAMPLE 108
DH. EXAMPLE 109
DI. EXAMPLE 110
DJ. EXAMPLE 111
DK. EXAMPLE 112
DL. EXAMPLE 113
DM. EXAMPLE 114
DN. EXAMPLE 115
DO. EXAMPLE 116
DP. EXAMPLE 117
DQ. EXAMPLE 118
DR. EXAMPLE 119
DS. EXAMPLE 120
DT. EXAMPLE 121
DU. EXAMPLE 122
DV. EXAMPLE 123
DW. EXAMPLE 124
DX. EXAMPLE 125
DY. EXAMPLE 126
DZ. EXAMPLE 127
EA. EXAMPLE 128
EB. EXAMPLE 129
EC. EXAMPLE 130
ED. EXAMPLE 131
EE. EXAMPLE 132
EF. EXAMPLE 133
EG. EXAMPLE 134
EH. EXAMPLE 135
EI. EXAMPLE 136
EJ. EXAMPLE 137
EK. EXAMPLE 138
EL. EXAMPLE 139
EM. EXAMPLE 140
EN. EXAMPLE 141
EO. EXAMPLE 142
EP. EXAMPLE 143
EQ. EXAMPLE 144
ER. EXAMPLE 145
ES. EXAMPLE 146
ET. EXAMPLE 147
EU. EXAMPLE 148
EV. EXAMPLE 149
EW. EXAMPLE 150
EX. EXAMPLE 151
EY. EXAMPLE 152
EZ. EXAMPLE 153
FA. EXAMPLE 154
FB. EXAMPLE 155
FC. EXAMPLE 156
FD. EXAMPLE 157
FE. EXAMPLE 158
FF. EXAMPLE 159
FG. EXAMPLE 160
FH. EXAMPLE 161
FI. EXAMPLE 162
FJ. EXAMPLE 163
FK. EXAMPLE 164
FL. EXAMPLE 165
FM. EXAMPLE 166
FN. EXAMPLE 167
FO. EXAMPLE 168
FP. EXAMPLE 169
FQ. EXAMPLE 170
FR. EXAMPLE 171
FS. EXAMPLE 172
FT. EXAMPLE 173
FU. EXAMPLE 174
FV. EXAMPLE 175
FW. EXAMPLE 176
FX. EXAMPLE 177
FY. EXAMPLE 178
FZ. EXAMPLE 179
GA. EXAMPLE 180
GB. EXAMPLE 181
GC. EXAMPLE 182
GD. EXAMPLE 183
GE. EXAMPLE 184
GF. EXAMPLE 185
GG. EXAMPLE 186
GH. EXAMPLE 187
GI. EXAMPLE 188
GJ. EXAMPLE 189
GK. EXAMPLE 190
GL. EXAMPLE 191
GM. EXAMPLE 192
GN. EXAMPLE 193
GO. EXAMPLE 194
GP. EXAMPLE 195
GQ. EXAMPLE 196
GR. EXAMPLE 197
GS. EXAMPLE 198
GT. EXAMPLE 199
GU. EXAMPLE 200
GV. EXAMPLE 201
GW. EXAMPLE 202
GX. EXAMPLE 203
GY. EXAMPLE 204
GZ. EXAMPLE 205
HA. EXAMPLE 206
HB. EXAMPLE 207
HC. EXAMPLE 208
HD. EXAMPLE 209
HE. EXAMPLE 210
HF. EXAMPLE 211
HG. EXAMPLE 212
HH. EXAMPLE 213
HI. EXAMPLE 214
HJ. EXAMPLE 215
HK. EXAMPLE 216
HL. EXAMPLE 217
HM. EXAMPLE 218
HN. EXAMPLE 219
HO. EXAMPLE 220
HP. EXAMPLE 221
HQ. EXAMPLE 222
HR. EXAMPLE 223
HS. EXAMPLE 224
HT. EXAMPLE 225
HU. EXAMPLE 226
HV. EXAMPLE 227
HW. EXAMPLE 228
HX. EXAMPLE 229
HY. EXAMPLE 230
HZ. EXAMPLE 231
IA. EXAMPLE 232
IB. EXAMPLE 233
IC. EXAMPLE 234
ID. EXAMPLE 235
IE. EXAMPLE 236
IF. EXAMPLE 237
IG. EXAMPLE 238
IH. EXAMPLE 239
II. EXAMPLE 240
IJ. EXAMPLE 241
IK. EXAMPLE 242
IL. EXAMPLE 243
IM. EXAMPLE 244
IN. EXAMPLE 245
IO. EXAMPLE 246
IP. EXAMPLE 247
IQ. EXAMPLE 248
IR. EXAMPLE 249
IS. EXAMPLE 250
IT. EXAMPLE 251
IU. EXAMPLE 252
IV. EXAMPLE 253
IW. EXAMPLE 254
IX. EXAMPLE 255
IY. EXAMPLE 256
IZ. EXAMPLE 257
JA. EXAMPLE 258
JB. EXAMPLE 259
JC. EXAMPLE 260
JD. EXAMPLE 261
JE. EXAMPLE 262
JF. EXAMPLE 263
JG. EXAMPLE 264
JH. EXAMPLE 265
JI. EXAMPLE 266
JJ. EXAMPLE 267
JK. EXAMPLE 268
JL. EXAMPLE 269
JM. EXAMPLE 270
JN. EXAMPLE 271
JO. EXAMPLE 272
JP. EXAMPLE 273
JQ. EXAMPLE 274
JR. EXAMPLE 275
JS. EXAMPLE 276
JT. EXAMPLE 277
JU. EXAMPLE 278
JV. EXAMPLE 279
JW. EXAMPLE 280
JX. EXAMPLE 281
JY. EXAMPLE 282
JZ. EXAMPLE 283
KA. EXAMPLE 284
KB. EXAMPLE 285
KC. EXAMPLE 286
KD. EXAMPLE 287
KE. EXAMPLE 288
KF. EXAMPLE 289
KG. EXAMPLE 290
KH. EXAMPLE 291
KI. EXAMPLE 292
KJ. EXAMPLE 293
KK. EXAMPLE 294
KL. EXAMPLE 295
KM. EXAMPLE 296
KN. EXAMPLE 297
KO. EXAMPLE 298
KP. EXAMPLE 299
KQ. EXAMPLE 300
KR. EXAMPLE 301
KS. EXAMPLE 302
KT. EXAMPLE 303
KU. EXAMPLE 304
KV. EXAMPLE 305
KW. EXAMPLE 306
KX. EXAMPLE 307
KY. EXAMPLE 308
KZ. EXAMPLE 309
LA. EXAMPLE 310
LB. EXAMPLE 311
LC. EXAMPLE 312
LD. EXAMPLE 313
LE. EXAMPLE 314
LF. EXAMPLE 315
LG. EXAMPLE 316
LH. EXAMPLE 317
LI. EXAMPLE 318
LJ. EXAMPLE 319
LK. EXAMPLE 320
LL. EXAMPLE 321
LM. EXAMPLE 322
LN. EXAMPLE 323
LO. EXAMPLE 324
LP. EXAMPLE 325
LQ. EXAMPLE 326
LR. EXAMPLE 327
LS. EXAMPLE 328
LT. EXAMPLE 329
LU. EXAMPLE 330
LV. EXAMPLE 331
LW. EXAMPLE 332
LX. EXAMPLE 333
LY. EXAMPLE 334
LZ. EXAMPLE 335
MA. EXAMPLE 336
MB. EXAMPLE 337
MC. EXAMPLE 338
MD. EXAMPLE 339
ME. EXAMPLE 340
MF. EXAMPLE 341
MG. EXAMPLE 342
MH. EXAMPLE 343
MI. EXAMPLE 344
MJ. EXAMPLE 345
MK. EXAMPLE 346
ML. EXAMPLE 347
MN. EXAMPLE 348
MO. EXAMPLE 349
MP. EXAMPLE 350
MQ. EXAMPLE 351
MR. EXAMPLE 352
MS. EXAMPLE 353
MT. EXAMPLE 354
MU. EXAMPLE 355
MV. EXAMPLE 356
MW. EXAMPLE 357
MX. EXAMPLE 358
MY. EXAMPLE 359
MZ. EXAMPLE 360
NA. EXAMPLE 361
NB. EXAMPLE 362
NC. EXAMPLE 363
ND. EXAMPLE 364
NE. EXAMPLE 365
NF. EXAMPLE 366
NG. EXAMPLE 367
NH. EXAMPLE 368
NI. EXAMPLE 369
NJ. EXAMPLE 370
NK. EXAMPLE 371
NL. EXAMPLE 372
NM. EXAMPLE 373
NN. EXAMPLE 374
NO. EXAMPLE 375
NP. EXAMPLE 376
NQ. EXAMPLE 377
NR. EXAMPLE 378
NS. EXAMPLE 379
NT. EXAMPLE 380
NU. EXAMPLE 381
NV. EXAMPLE 382
NW. EXAMPLE 383
NX. EXAMPLE 384
NY. EXAMPLE 385
NZ. EXAMPLE 386
OA. EXAMPLE 387
OB. EXAMPLE 388
OC. EXAMPLE 389
OD. EXAMPLE 390
OE. EXAMPLE 391
OF. EXAMPLE 392
OG. EXAMPLE 393
OH. EXAMPLE 394
OI. EXAMPLE 395
OJ. EXAMPLE 396
OK. EXAMPLE 397
OL. EXAMPLE 398
OM. EXAMPLE 399
ON. EXAMPLE 400
OO. EXAMPLE 401
OP. EXAMPLE 402
OQ. EXAMPLE 403
OR. EXAMPLE 404
OS. EXAMPLE 405
OT. EXAMPLE 406
OU. EXAMPLE 407
OV. EXAMPLE 408
OW. EXAMPLE 409
OX. EXAMPLE 410
OY. EXAMPLE 411
OZ. EXAMPLE 412
PA. EXAMPLE 413
PB. EXAMPLE 414
PC. EXAMPLE 415
PD. EXAMPLE 416
PE. EXAMPLE 417
PF. EXAMPLE 418
PG. EXAMPLE 419
PH. EXAMPLE 420
PI. EXAMPLE 421
PJ. EXAMPLE 422
PK. EXAMPLE 423
PL. EXAMPLE 424
PM. EXAMPLE 425
PN. EXAMPLE 426
PO. EXAMPLE 427
PP. EXAMPLE 428
PQ. EXAMPLE 429
PR. EXAMPLE 430
PS. EXAMPLE 431
PT. EXAMPLE 432
PU. EXAMPLE 433
PV. EXAMPLE 434
PW. EXAMPLE 435
PX. EXAMPLE 436
PY. EXAMPLE 437
PZ. EXAMPLE 438
QA. EXAMPLE 439
QB. EXAMPLE 440
QC. EXAMPLE 441
QD. EXAMPLE 442
QE. EXAMPLE 443
QF. EXAMPLE 444
QG. EXAMPLE 445
QH. EXAMPLE 446
QI. EXAMPLE 447
QJ. EXAMPLE 448
QK. EXAMPLE 449
QL. EXAMPLE 450
QM. EXAMPLE 451
QN. EXAMPLE 452
QO. EXAMPLE 453
QP. EXAMPLE 454
QQ. EXAMPLE 455
QR. EXAMPLE 456
QS. EXAMPLE 457
QT. EXAMPLE 458
QU. EXAMPLE 459
QV. EXAMPLE 460
QW. EXAMPLE 461
QX. EXAMPLE 462
QY. EXAMPLE 463
QZ. EXAMPLE 464
RA. EXAMPLE 465
RB. EXAMPLE 466
RC. EXAMPLE 467
RD. EXAMPLE 468
RE. EXAMPLE 469
RF. EXAMPLE 470
RG. EXAMPLE 471
RH. EXAMPLE 472
RI. EXAMPLE 473
RJ. EXAMPLE 474
RK. EXAMPLE 475
RL. EXAMPLE 476
RM. EXAMPLE 477
RN. EXAMPLE 478
RO. EXAMPLE 479
RP. EXAMPLE 480
RQ. EXAMPLE 481
RR. EXAMPLE 482
RS. EXAMPLE 483
RT. EXAMPLE 484
RU. EXAMPLE 485
RV. EXAMPLE 486
RW. EXAMPLE 487
RX. EXAMPLE 488
RY. EXAMPLE 489
RZ. EXAMPLE 490
SA. EXAMPLE 491
SB. EXAMPLE 492
SC. EXAMPLE 493
SD. EXAMPLE 494
SE. EXAMPLE 495
SF. EXAMPLE 496
SG. EXAMPLE 497
SH. EXAMPLE 498
SI. EXAMPLE 499
SJ. EXAMPLE 500
SK. EXAMPLE 501
SL. EXAMPLE 502
SM. EXAMPLE 503
SN. EXAMPLE 504
SO. EXAMPLE 505
SP. EXAMPLE 506
SQ. EXAMPLE 507
SR. EXAMPLE 508
SS. EXAMPLE 509
ST. EXAMPLE 510
SU. EXAMPLE 511
SV. EXAMPLE 512
SW. EXAMPLE 513
SX. EXAMPLE 514
SY. EXAMPLE 515
SZ. EXAMPLE 516
TA. EXAMPLE 517
TB. EXAMPLE 518
TC. EXAMPLE 519
TD. EXAMPLE 520
TE. EXAMPLE 521
TF. EXAMPLE 522
TG. EXAMPLE 523
TH. EXAMPLE 524
TI. EXAMPLE 525
TJ. EXAMPLE 526
TK. EXAMPLE 527
TL. EXAMPLE 528
TM. EXAMPLE 529
TN. EXAMPLE 530
TO. EXAMPLE 531
TP. EXAMPLE 532
TQ. EXAMPLE 533
TR. EXAMPLE 534
TS. EXAMPLE 535
TT. EXAMPLE 536
TU. EXAMPLE 537
TV. EXAMPLE 538
TW. EXAMPLE 539
TX. EXAMPLE 540
TY. EXAMPLE 541
TZ. EXAMPLE 542
UA. EXAMPLE 543
UB. EXAMPLE 544
UC. EXAMPLE 545
UD. EXAMPLE 546
UE. EXAMPLE 547
UF. EXAMPLE 548
UG. EXAMPLE 549
UH. EXAMPLE 550
UI. EXAMPLE 551
UJ. EXAMPLE 552
UK. EXAMPLE 553
UL. EXAMPLE 554
UM. EXAMPLE 555
UN. EXAMPLE 556
UO. EXAMPLE 557
UP. EXAMPLE 558
UQ. EXAMPLE 559
UR. EXAMPLE 560
US. EXAMPLE 561
UT. EXAMPLE 562
UU. EXAMPLE 563
UV. EXAMPLE 564
UW. EXAMPLE 565
UX. EXAMPLE 566
UY. EXAMPLE 567
UZ. EXAMPLE 568
VA. EXAMPLE 569
VB. EXAMPLE 570
VC. EXAMPLE 571
VD. EXAMPLE 572
VE. EXAMPLE 573
VF. EXAMPLE 574
VG. EXAMPLE 575
VH. EXAMPLE 576
VI. EXAMPLE 577
VJ. EXAMPLE 578
VK. EXAMPLE 579
VL. EXAMPLE 580
VM. EXAMPLE 581
VN. EXAMPLE 582
VO. EXAMPLE 583
VP. EXAMPLE 584
VQ. EXAMPLE 585
VR. EXAMPLE 586
VS. EXAMPLE 587
VT. EXAMPLE 588
VU. EXAMPLE 589
VV. EXAMPLE 590
VW. EXAMPLE 591
VX. EXAMPLE 592
VY. EXAMPLE 593
VZ. EXAMPLE 594
WA. EXAMPLE 595
WB. EXAMPLE 596
WC. EXAMPLE 597
WD. EXAMPLE 598
WE. EXAMPLE 599
WF. EXAMPLE 600
WG. EXAMPLE 601
WH. EXAMPLE 602
WI. EXAMPLE 603
WJ. EXAMPLE 604
WK. EXAMPLE 605
WL. EXAMPLE 606
WM. EXAMPLE 607
WN. EXAMPLE 608
WO. EXAMPLE 609
WP. EXAMPLE 610
WQ. EXAMPLE 611
WR. EXAMPLE 612
WS. EXAMPLE 613
WT. EXAMPLE 614
WU. EXAMPLE 615
WV. EXAMPLE 616
WW. EXAMPLE 617
WX. EXAMPLE 618
WY. EXAMPLE 619
WZ. EXAMPLE 620
XA. EXAMPLE 621
XB. EXAMPLE 622
XC. EXAMPLE 623
XD. EXAMPLE 624
XE. EXAMPLE 625
XF. EXAMPLE 626
XG. EXAMPLE 627
XH. EXAMPLE 628
XI. EXAMPLE 629
XJ. EXAMPLE 630
XK. EXAMPLE 631
XL. EXAMPLE 632
XM. EXAMPLE 633
XN. EXAMPLE 634
XO. EXAMPLE 635
XP. EXAMPLE 636
XQ. EXAMPLE 637
XR. EXAMPLE 638
XS. EXAMPLE 639
XT. EXAMPLE 640
XU. EXAMPLE 641
XV. EXAMPLE 642
XW. EXAMPLE 643
XX. EXAMPLE 644
XY. EXAMPLE 645
XZ. EXAMPLE 646
YA. EXAMPLE 647
YB. EXAMPLE 648
YC. EXAMPLE 649
YD. EXAMPLE 650
YE. EXAMPLE 651
YF. EXAMPLE 652
YG. EXAMPLE 653
YH. EXAMPLE 654
YI. EXAMPLE 655
YJ. EXAMPLE 656
YK. EXAMPLE 657
YL. EXAMPLE 658
YM. EXAMPLE 659
YN. EXAMPLE 660
YO. EXAMPLE 661
YP. EXAMPLE 662
YQ. EXAMPLE 663
YR. EXAMPLE 664
YS. EXAMPLE 665
YT. EXAMPLE 666
YU. EXAMPLE 667
YV. EXAMPLE 668
YW. EXAMPLE 669
YX. EXAMPLE 670
YY. EXAMPLE 671
YZ. EXAMPLE 672
ZA. EXAMPLE 673
ZB. EXAMPLE 674
ZC. EXAMPLE 675
ZD. EXAMPLE 676
ZE. EXAMPLE 677
ZF. EXAMPLE 678
ZG. EXAMPLE 679
ZH. EXAMPLE 680
ZI. EXAMPLE 681
ZJ. EXAMPLE 682
ZK. EXAMPLE 683
ZL. EXAMPLE 684
ZM. EXAMPLE 685
ZN. EXAMPLE 686
ZO. EXAMPLE 687
ZP. EXAMPLE 688
ZQ. EXAMPLE 689
ZR. EXAMPLE 690
ZS. EXAMPLE 691
ZT. EXAMPLE 692
ZU. EXAMPLE 693
ZV. EXAMPLE 694
ZW. EXAMPLE 695
ZZ. EXAMPLE 696



(57) 要約:

本発明は、酸に不安定である生理活性化合物を含有する徐放性製剤組成物の簡便な製造を可能とし、かつ、所望の徐放性を有する製剤組成物を開示する。本発明による製剤組成物は、酸に不安定な生理活性化合物を含む核と、前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子及び腸溶性高分子との混合物を含有する前記皮膜と、を備える。本発明による製剤組成物は、前記生理活性化合物の有効血中濃度を長期にわたり維持させて治療効果を改善させ、長期保存させても安定である組成物を提供する。

明 細 書

酸に不安定な生理活性化合物を含有する製剤組成物及びその製法

5 技術分野

本発明は徐放性製剤組成物に係り、より詳細には、酸に不安定である有効成分としての胃酸分泌抑制剤の持続的な徐放性を有し、生物学的利用能の優れた製剤組成物と、該組成物の製法に関する。

10 背景技術

生理活性化合物としてのベンズイミダゾール系化合物又はそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の生理学的に許容される塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸を強力に抑制する消化性胃潰瘍治療剤である。かかる治療剤として、現在、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール等が公知である。

上記化合物類の作用は、ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤と比して、強力かつ持続的であり、現在1日1回の投与が行われている。しかし、朝服用すると、就寝時の胃酸分泌を抑えることは困難であることが、臨床現場から指摘され始めている。

20 そのため、前記ベンズイミダゾール系化合物を用いた治療剤に所望の一定の徐放性を持たせ、かかる治療剤の有効血中濃度を維持させることにより、治療効果が改善することが予想される。

しかしながら、前述のような生理活性化合物又はその生理活性化合物を含有する製剤組成物を腸溶性高分子のみで被覆した製剤組成物では、
25 血中濃度を維持させるのに十分な徐放性を得ることは困難である。また、生理活性化合物又はその生理活性化合物を含有する製剤組成物を水不溶

性高分子のみで被覆した製剤組成物では、生理活性化合物の溶出の速い製剤組成物となり、胃酸中で前記活性化合物が分解するおそれがある。さらに、胃酸中での分解を抑えるため、水不溶性高分子の被覆量を多くすると、前記活性化合物の溶出が遅延し、十分な治療効果が得られない。

- 5 生理活性化合物としてのベンズイミダゾール系化合物を、高級アルコールや脂肪酸エステル類とマトリックスを形成させて徐放化を企図した技術が提案されているが（特許文献1参照）、依然として、胃酸に対する生理活性化合物の分解が懸念される。また、オメプラゾールを含有する腸溶性製剤の腸溶性皮膜の内側に溶出制御を設けて徐放性製剤組成物が提案されている（特許文献2参照）。

- 10 しかしながら、通常、溶出制御膜を被覆した製剤にさらなる皮膜を被覆すると溶出制御膜が損傷を受けて溶出制御膜の機能変動し、製剤中の生理活性化合物の溶出挙動が変化することが経験則上知られており、腸溶性皮膜を被覆する際のコーティング工程（操作）に、かなり細心の注意が必要である。かかる技術に基づく製造方法では（特許文献3参照）、溶出制御膜を被覆させた後、腸溶性皮膜をさらに被覆させる必要性があり、別々に被覆（コーティング）液を調液しなければならず、生産上煩雑であるという問題も存在する。

- 20 そこで、本発明はかかる問題点に鑑み、特に、酸に不安定であるベンズイミダゾール系化合物を含有する徐放性製剤組成物の簡便な製造を可能とし、かつ、所望の徐放性を有するとともに、その有効血中濃度を長期にわたり維持させて治療効果を改善させ、長期間保存しても安定である製剤組成物及び当該組成物の製法を提供することを、本発明の目的とする。

- 25 特許文献1：WO第00／074654号

特許文献2：WO第99／32091号

特許文献 3 : WO 第 9 3 / 3 2 0 9 1 号

発明の開示

本発明者は、上記課題を解決するため、鋭意検討した結果、腸溶性高
5 分子と水不溶性高分子とを混合させた皮膜を採用することにより、溶出
コントロール機能を有する腸溶性皮膜を製造可能であることを見出し、
本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の上記目的は、(1) 酸に不安定な生理活性化合物
を含む核と、(2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と
10 腸溶性高分子とを含有し、少なくとも一層からなる前記皮膜と、を備え
る製剤組成物により達成される。

上記製剤組成物を構成する皮膜は、少なくとも一層で溶出コントロール
機能と腸溶性機能との双方を併有させることができ、生産性の向上に
も寄与する。

15 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記皮膜に含
有される水不溶性高分子と腸溶性高分子との重量合計に対して、前記水
不溶性高分子が 20～80 重量%含有されることを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記皮膜が可
塑剤をさらに含有することを特徴とする。

20 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記核にはア
ルカリ性物質をさらに含有することを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記水不溶性
高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマ
ー及びシェラックからなる群から選択されることを特徴とする。

25 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記腸溶性高
分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー及びメタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマーからなる群から選択されることを特徴とする。

- 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記可塑剤は、
- 5 クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、シリコン油からなる群から選択されることを特徴とする。

- 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記アルカリ性物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭
- 10 酸カリウムからなる群から選択されることを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記生理活性化合物は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩であることを特徴とする。

- 本発明の好ましい態様によれば、前記製剤組成物では、前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾールであり、その生理学的に許容される塩がナトリウム塩であることを特徴とする。
- 15

- また、上記目的は、酸に不安定な生理活性化合物を含む核に、前記核を被覆する皮膜を形成するように、腸溶性高分子と水不溶性高分子との混合物を含む溶液を噴霧（コーティング）する工程を、備える製剤組成
- 20 物の製法により達成される。

本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記皮膜に含有される水不溶性高分子と腸溶性高分子との重量合計に対して、前記水不溶性高分子が20～80重量%含有されることを特徴とする。

- 本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記皮膜が可塑剤を
- 25 さらに含有することを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記核にはアルカリ

性物質をさらに含有することを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー及びシェラックからなる群から選択されることを特徴とする。

- 5 本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記腸溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸－メタクリル酸メチルコポリマー及びメタクリル酸－アクリル酸エチルコポリマーからなる群から選択されることを特徴とする。

- 10 本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記可塑剤が、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、シリコン油からなる群から選択されることを特徴とする。

- 15 本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記アルカリ性物質が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムからなる群から選択されることを特徴とする。

本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記生理活性化合物が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩であることを特徴とする。

- 20 本発明の好ましい態様によれば、前記製法では、前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾールであり、その生理学的に許容される塩がナトリウム塩であることを特徴とする。

- 25 なお、本発明で用いる用語「酸に不安定」とは、胃酸中及び／又は酸性pH水溶液中で化学的に不安定であり、分解が促進される性質を意味する。

また、本発明で用いる用語「核」とは、生理活性化合物を単独若しく

は通常この技術分野で用いられる各種製剤添加物をも含有する芯物質をいい、錠剤、顆粒、細粒などの形態であるものを意味する。

さらに、本発明で用いる用語「製剤組成物」とは、前記核に皮膜した製剤組成物又は前記核に中間皮膜を被覆し、さらに前記中間皮膜を被覆

5 した製剤組成物を意味する。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明による製剤組成物の溶出挙動の結果を示す図である。

図 2 は、本発明による別の製剤組成物の溶出挙動の結果を示す図であ
10 る。

図 3 は、本発明によるさらに別の製剤組成物の溶出挙動の結果を示す図である。

図 4 は、本発明による被覆量を略一定 ($19.3 \pm 0.7 \text{ mg}$) にした製剤組成物の溶出挙動の結果を示す図である。

15 図 5 は、本発明による製剤組成物の酸性液中での安定性の結果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好ましい実施態様を詳細に説明する。

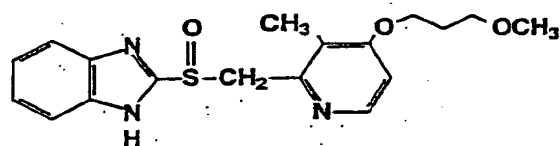
20 本発明は、生理活性化合物を含有する核と、該核を被覆する皮膜とからなる製剤組成物において、前記化合物が酸に不安定であり、前記皮膜は水不溶性高分子と腸溶性高分子との混合物を含む製剤組成物を提供する。

本発明に係る製剤組成物は固形製剤組成物であることが好ましく、錠
25 剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等、通常、ヒトに経口投与される何れかの剤形をとることができる。

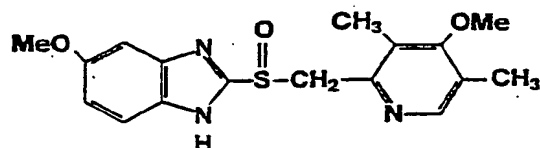
本発明に用いられる核に含有される酸に不安定な生理活性化合物は、特に限定されないが、たとえば、胃酸分泌抑制剤や抗生物質等が挙げられる。前述の胃酸分泌抑制剤としてはベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩などがあり、前述の抗生物質としてはペニシリン系抗生物質やマクロライド系抗生物質等がある。

前記ベンズイミダゾール系化合物の具体例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールを挙げることができ、その生理学的に許容される塩として、たとえば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が挙げられる。アルカリ金属塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等が、アルカリ土類金属塩としてはマグネシウム塩等が好ましい。なお、本発明において好適に利用される化合物の構造式を以下に例示する。

15

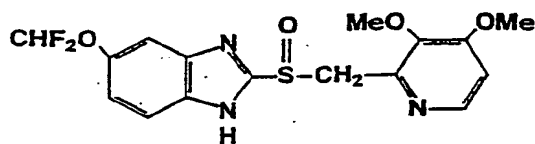


ラベプラゾール



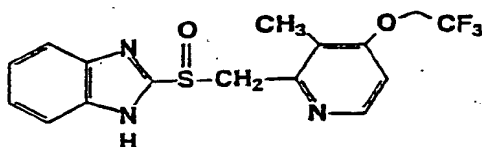
オメプラゾール

20



パントプラゾール

25



ランソプラゾール

本発明に用いられるベンズイミダゾール系化合物は、公知の方法により製造することができる。たとえば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報に開示されている方法により製造することが可能である。

- 5 本発明においては、ベンズイミダゾール化合物がラペブラゾールであり、かつ、その生理学的に許容される塩がナトリウム塩であることが特に好ましい。

- また、前記ペニシリン系抗生物質の具体例としては、ベンジルペニシリンが、前記マクロライド系抗生物質の具体例としては、エリスロマイシンやクラリスロマイシンが、挙げられる。
- 10

- 本発明に利用される核を構成する組成物（以下「核組成物」という。）とは、ベンズイミダゾール化合物等の酸に不安定な生理活性化合物を含む組成物であり、さらに種々の製剤添加物を含有することが好ましい。製剤組成物としては、特に限定されないが、たとえば、賦形剤、安定化剤、崩壊剤、結合剤、潤沢剤等が挙げられる。
- 15

- 前記ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態で極めて不安定であることが知られており、通常の添加剤を混合した核組成物及び／又は製剤組成物において、加温・加湿保存条件下で極めて不安定であり、分解が促進される。その分解時には、不純物の増加のみならず、特にベンズイミダゾール系化合物を混合した核組成物及び／又は製剤組成物の色変化が大きく観測されるようになる。
- 20

- その安定化剤として、アルカリ性物質を核に添加することが好ましい。前記アルカリ性化合物の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、前記化合物を単独で、又は2種以上組み合わせて用いることもできる。
- 25

ベンズイミダゾール系化合物とアルカリ性化合物との混合比率は、ベ

ンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して、0.001～2 重量部が好ましく、より好ましくは0.005～1 重量部、さらに好ましくは0.01～0.5 重量部である。

5 本発明に用いられるベンズイミダゾール系化合物に対するアルカリ性化合物による前記安定化方法は、ベンズイミダゾール系化合物自体の安定性の向上だけでなく、着色変化を制御するという極めて顕著な効果を有する方法である。

10 本発明に利用されるベンズイミダゾール系化合物を含有する核を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。また、本発明に利用される結合剤としては、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としてはクロスポビドンを用いることが望ましい。

15 また、一般に崩壊剤として用いられるクロスポビドンは、微粉碎することにより本来の崩壊剤としての崩壊力、湿潤力を減少させることができることが知られている。微粉碎化及び/又は篩分けをした粒径の小さいクロスポビドンは、本発明においてベンズイミダゾール系化合物の安定化剤として使用するものであり、通常の崩壊剤としての添加量（10%以下）を上回る添加が可能である。微粉碎化及び/又は篩分けをしたクロスポビドン（以下「微細クロスポビドン」という。）の平均粒径は、数
20 μm ～50 μm が好ましい。

したがって、本発明に係る核組成物又は製剤組成物においては、クロスポビドンは平均粒径が数 μm ～50 μm の小さい微細クロスポビドンを使用すれば、前記したアルカリ性化合物と相俟って、ベンズイミダゾール系化合物に対してより安定化に寄与するものである。もちろん、微
25 細クロスポビドンと通常のクロスポビドンを併用してもよい。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物とクロスポビドンとの混

合比率は、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して、0. 1 ~ 1 0 重量部が好ましく、より好ましくは 0. 2 ~ 8 重量部、さらに好ましくは 0. 5 ~ 5 重量部であることが好ましい。

5 なお、クロスポビドン中には、製造メーカやロットにより異なることがあるが、不純物として極微量の過酸化物を含有していることが多い。ベンズイミダゾール系化合物は酸化されやすい性質を有するため、クロスポビドンの添加時に抗酸化剤を含有させてもよい。抗酸化剤の具体例としては、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ビタミン E 類、
10 ロンガリット、チオグリセロール、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アセチルシステインなどが挙げられるが、これらに制限されるものではない。

本発明による核は、通常用いられる方法により製造することができる。すなわち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、安定化剤としての
15 クロスポビドンや、水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウム等を混合し、賦形剤や結合剤を添加して乾式又は湿式造粒処理を行う。さらに、必要に応じて、崩壊剤としてのクロスポビドンや滑沢剤を加えて打錠して製造することができる。もちろん、本発明に利用される核組成物の製法は、前記方法に限定されるものではない。

前記滑沢剤の具体例としては、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸
20 ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸や、硬化油その他の油脂が挙げられるが、好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリル酸であり、特にフマル酸ステアリルナトリウムが好ましい。

本発明におけるフマル酸ステアリルナトリウムなどの滑沢剤の添加割合は、特に限定されないが、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理
25 学的に許容される塩であるアルカリ金属塩を含有する非被覆核に対して、

0.01～20%重量部が好ましく、より好ましくは0.05～15%重量部、さらに好ましくは0.1～10%重量部である。

また、前記滑沢剤は、平均粒径は0.5 μ m～50 μ mが好ましく、より好ましくは1 μ m～50 μ mの粒径のものを使用する。

- 5 次に、前出の核を被覆する皮膜について説明する。本発明による皮膜は、水不溶性高分子と腸溶性高分子とを含む腸溶性皮膜である。一般に、腸溶性高分子は酸性を呈するため、酸に不安定であるベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。

- そこで、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核と前述の腸溶性皮膜との中間に、不活性な中間皮膜を施すことが、本発明に係る製剤組成物には好ましい。
- 10

ここで、前記の「不活性」とは、ベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を与えないことをいう。

- 不活性な中間皮膜は、特に限定されないが、水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれを含有する皮膜でもよいし、その2種類以上を含有する皮膜でもよい。前記中間皮膜を構成する物質の具体的な例としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等が挙げられる。
- 15
- 20

なお、特開平1-29062号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合させることもできる。

- 本発明に係る皮膜は、水不溶性高分子と腸溶性高分子との混合物を含み、少なくとも1層からなることを特徴とする。また、本発明に係る皮膜は水不溶性高分子と腸溶性高分子の混合比率の異なる2種類以上の皮
- 25

膜を層積してもよく、さらに、皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の配合比率を変化させたグラデーション皮膜を層積してもよい。

本発明では、水不溶性高分子と腸溶性高分子の種類や上記高分子類の配合比などを適宜選択し、目的とする徐放性を付与させることができる。

- 5 かかる徐放性の付与により、有効成分である生理活性化合物の溶出速度の制御を可能とする。

本発明における水不溶性高分子は水にはほとんど溶けないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解又は均一に分散する性質を有するものあれば特に限定されないが、具体例としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、シェラックが挙げられる。本発明においては、これら

10 らを単独又は2種以上組み合わせて用いることもできる。

本発明における腸溶性高分子は、特に限定されないが、具体例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名：HP-55、HP-50、信越化学社製）、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（商品名：オイドラジットL100、オイドラジットL100-55、オイドラジットS100、レームファルマ社製）、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（商品名：イオドラジットL30D-55、レームファルマ社製）、ヒドロキシプロピルアセテートサクシネート（Acoat：信越化学工業社製）等が挙げられる。これらは1種を単独で用いることもでき、2種以上を組合せて用いることもできる。

15 55、HP-50、信越化学社製）、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（商品名：オイドラジットL100、オイドラジットL100-55、オイドラジットS100、レームファルマ社製）、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（商品名：イオドラジットL30D-55、レームファルマ社製）、ヒドロキシプロピルアセテートサクシネート（Acoat：信越化学工業社製）等が挙げられる。これらは1種を単独で用いることもでき、2種以上を組合せて用いることもできる。

これらのうち、好ましいものは、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（商品名：オイドラジットL100、L100-55（別名メタクリル酸コポリマーL）、オイドラジットS100（別名：メタクリル酸コポリマーS、レームファルマ社製）、またはこれらの混合物である。

25 る。

本発明の好適な態様によれば、水不溶性高分子と腸溶性高分子の配合比は、有効成分の溶出の制御を可能ならしめる範囲で適宜選択することができ、生理活性化合物、徐放型、放出速度等の適用目的により変更可能である。

- 5 特に、ベンズイミダゾール系化合物の有効血中濃度を長期にわたり持続させるためには、水不溶性高分子の配合比率は、皮膜を構成する組成物中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の重量合計に対して、15～85重量%であり、より好ましくは20～80重量%であり、25～75重量%であることがさらに好ましい。水不溶性高分子の含有量が20重量%以下では、長期にわたる有効血中濃度の持続を達成させることが困難である。

本発明による核を被覆する、前記高分子の混合物からなる皮膜中には種々の添加剤が配合されていてよく、かかる添加剤としては、可塑剤、着色剤、滑沢剤等がある。

- 15 本発明に利用される可塑剤の具体例としては、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、シリコン油等が挙げられる。

- 20 本発明に利用される着色剤の具体例としては、食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット（ベニノキ由来の天然色素）、コチニール、酸化鉄、二酸化チタン等のほか、レーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤等があり、具体的には、食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号等の食用アルミニウムレーキ、カルミン（カルミン酸アルミニウム塩）、パールエッセンス（グアニン
25 を主成分とする）等が挙げられる。

本発明に利用される滑沢剤の具体例としては、ステアリン酸マグネシ

ウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素等が挙げられる。

これらの添加剤の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用されている知見に基づく範囲であれば、本発明では問題なく使用することができる。

本発明による核を、水不溶性高分子と腸溶性高分子とを含む皮膜を被覆する方法は、水不溶性高分子及び腸溶性高分子を溶解又は懸濁させることにより調製された腸溶・徐放コーティング液をパンコーティング法、流動層コーティング法、転動流動層コーティング法等により被覆させることできる。これは核又は不活性中間皮膜を被覆した核を転動及び/又は流動させた層に、水不溶性高分子と腸溶性高分子とを溶媒に溶解または懸濁した腸溶・徐放コーティング液を噴霧し、温風により溶媒を乾燥させ、核の外層に少なくとも一層の皮膜を形成させるものである。

ここで、水不溶性高分子と腸溶性高分子を予め一定の配合比率に配合しておいた溶液をコーティングしても良いが、水不溶性高分子及び腸溶性高分子の各々の溶液を別々に調製し、ポンプ等で両液の混合比率を経時的に変化させることによりグラデーションの皮膜を形成してもよい。また、皮膜は水不溶性高分子と腸溶性高分子の配合比率の同一又は相異なる皮膜を多層に層積してもよい。

前記したコーティング溶液の溶媒としては、水不溶性高分子及び腸溶性高分子が共に溶解又は懸濁するようなものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロ

ホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル等のエステル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類などが挙げられる。これらの溶媒は、用いる水不溶性高分子と腸溶性高分子の種類に応じて選択すればよく、2種以上を適宜混合して用いることもできる。

これらの中で、とりわけ好ましい溶媒はアルコール類であり、エタノールが特に好ましい。

本発明による製剤組成物は、前述したように、核に水不溶性高分子と腸溶性高分子とを含む皮膜で被覆させた製剤組成物であるが、さらに該製剤組成物に防湿性皮膜を被覆させることもできる。ここで、防湿性皮膜とは、水蒸気の通過を抑制する皮膜のことであり、機能的には皮膜自体が水蒸気の透過性を抑制する皮膜や皮膜中の水蒸気を補足して内部への水蒸気の流入を防止する皮膜等のことである。

防湿性皮膜は、ベンズイミダゾール系化合物への水分の侵入を防御して安定性を向上させるとともに、微粉碎化したクロスボビドンの吸湿時の膨潤に起因する核組成物のひび割れや変形を防止する機能を有する。

かかる防湿性皮膜は水溶性皮膜でも水不溶性皮膜でもよく、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、HA三共（ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸、フマル酸の混合物）、ポリビニルアルコール等からなる皮膜や、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースなどのセルロース誘導体を1種以上混合してなる皮膜、及び/又は白糖を主成分とする糖衣皮膜、マルチトールを主成分とする糖衣皮膜などが挙げられるが、これらに制限されるものではない。

本発明は、実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら限定されるものではない。

実施例 1

ラベプラゾールのナトリウム塩 1.5 kg にマンニトール 6.4 kg、
5 クロスポビドン 2.25 kg、ヒドロキシプロピルセルロース 0.2 kg
g を加えて混合し、水酸化ナトリウム 0.1 kg を溶解したエタノール
3.75 kg に加えて造粒した。造粒した顆粒は 50℃ で 12 時間乾燥
させ、1.5 mm のスクリーンで整粒した後にクロスポビドン 0.6 kg
g とフマル酸ステアリルナトリウム (Penwest 社製) 0.15 kg とを
10 添加して混合し、ロータリー式打錠機で成錠させた。1 錠当たりの重量
が 150 mg の錠剤を得た。錠剤 3 kg をコーティングパンに入れ、以
下の処方で中間皮膜 5.7 mg / 錠を施した錠剤を得た。

	ヒドロキシプロピルセルロース	500 g
15	ステアリン酸マグネシウム	125 g
	エタノール	10000 g

次に、中間皮膜を施した錠剤 200 g を用い、パンコーティング機で
以下の処方で 9.8 mg の腸溶・徐放コーティング膜を施した。

20

	オイドラジット L100	40 g
	エチルセルロース	40 g
	タルク	7.5 g
	酸化チタン	4.5 g
25	セチルアルコール	8 g
	エタノール	1250 g

実施例 2

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機で同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 14.2 mg の皮膜を施した。

実施例 3

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機で同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 18.7 mg の皮膜を施した。

10 実施例 4

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機で同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 31.5 mg の皮膜を施した。

実施例 5

15 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様なパンコーティング機で、以下の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 8.5 mg の皮膜を施した。

	オイドラジッド L100	60 g
20	エチルセルロース	20 g
	タルク	7.5 g
	酸化チタン	4.5 g
	セチルアルコール	8 g
	エタノール	1250 g

25

実施例 6

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用い、実施例 1 と同様にしてパンコーティング機で、実施例 5 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 13.7 mg の皮膜を施した。

実施例 7

- 5 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用い、実施例 1 と同様にしてパンコーティング機で、実施例 5 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 19.2 mg の皮膜を施した。

実施例 8

- 10 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用い、実施例 1 と同様にしてパンコーティング機で、実施例 5 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 25.1 mg の皮膜を施した。

実施例 9

- 15 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用い、実施例 1 と同様にしてパンコーティング機で、実施例 5 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 31.1 mg の皮膜を施した。

実施例 10

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機を以下の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 4.6 mg の皮膜を施した。

20

オイドラジット L100	20 g
エチルセルロース	60 g
タルク	7.5 g
酸化チタン	4.5 g
25 セチルアルコール	8 g
エタノール	1250 g

実施例 1 1

- 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機を実施例 10 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 9.4 mg の皮膜を施した。

実施例 1 2

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機を実施例 10 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 14.8 mg の皮膜を施した。

10 実施例 1 3

実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機を実施例 10 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 20.0 g の皮膜を施した。

実施例 1 4

- 15 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機を実施例 10 と同一の腸溶・徐放コーティング組成液を噴霧して 27.7 mg の皮膜を施した。

対照例 1

- 20 実施例 1 で得られた中間皮膜を施した錠剤 200 g を用いて、実施例 1 と同様に、パンコーティング機で以下の腸溶コーティング組成液を噴霧して、20.0 mg の皮膜を施した。

	オイドラジット L100	80 g
	タルク	7.5 g
25	酸化チタン	4.5 g
	セチルアルコール	8 g

エタノール

1250g

実施例1～14と、対照例1にて得られた製剤組成物である錠剤を用いて、以下に示す評価方法にて評価を行った。

5 評価方法1

実施例1、3～7、9、10～14及び対照例1で得られた錠剤を、pH11に調整した0.1M Na_2CO_3 水溶液1000ml中（液温37℃）でパドル法を用いて溶出試験を実施した。サンプリングした液はUV法によりラベプラゾールの吸光度を測定することにより溶出率を測定した。結果を図1乃至図4に示す。

図1乃至図3から、水不溶性高分子を含有しない、腸溶性高分子であるオイドラジットL100皮膜で被覆された錠剤を用いた対照例1では、速やかに溶出することが分かる。一方、各実施例では、生理活性化合物であるラベプラゾールが徐々に溶出していることが示された。

15 図1に示す実施例1、3及び4では、皮膜を構成する成分の組成は同じであるが、皮膜の被覆量が異なっているので、被覆量によって溶出速度が変化しており、被覆量が増大するにつれて、溶出速度が遅くなり、皮膜の被覆量により溶出速度を制御できることが実証された。同様な結果は、図2及び図3でも得られた。

20 図4は、本発明に係る皮膜による被覆量が $19.3 \pm 0.7 \text{ mg}$ である実施例3、7、13と、対照例1にて調製された製剤組成物の溶出挙動の結果を示す図である。

図4から明らかなように、略同一の被覆量の場合では、皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の重量合計に対する水不溶性高分子の含有比率が高くなるほど、溶出速度は低下することが分かり、両高分子の配合比率を変化させることにより溶出速度を制御できることが証された。

評価方法 2

各実施例及び対照例で得られた錠剤の酸性溶液中での安定性を、以下に説明するように評価した。

酸性条件において溶出性を評価する方法としては、耐酸重量増加と耐酸性の 2 種類の方法がある。耐酸重量増加は、初めに錠剤の重量を測定し、pH 1.0 の試験液（液温 37℃）にて 2 時間放置させた後、再度重量を測定して、重量増加を測定する方法である。

耐酸性は、錠剤を pH 1.0 の試験液（液温 37℃）中に 2 時間放置した後、有効成分であるラベプラゾールの含有量を測定し、試験液に浸す前の錠剤中の含有量に対する残存率を算出する方法である。

各実施例における耐酸重量増加と耐酸性の結果を図 5 に示す。対照例 1 に用いられている皮膜は、従来から公知の腸溶皮膜であるが、その結果と各実施例とを比較すると、全ての実施例において酸性条件下でのラベプラゾールの安定性は確保されており、各実施例に用いられている皮膜は腸溶皮膜としての機能を有していることが判明した。

産業上の利用可能性

以上の説明から、本発明による水不溶性高分子及び腸溶性高分子の混合物からなる皮膜により被覆された製剤組成物及びその製法によれば、簡便な製法により該皮膜により被覆された有効成分の徐放性を制御することが可能となる。かかる有効成分に所望の徐放性を付与することにより、生体内における有効血中濃度を長期にわたり維持させた治療効果を改善させることができる。

請 求 の 範 囲

1. (1) 酸に不安定な生理活性化合物を含む核と、
(2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子とを含有し、少なくとも一層からなる前記皮膜と、
5 を備える製剤組成物。
2. 前記皮膜に含有される水不溶性高分子と腸溶性高分子との重量合計に対して、前記水不溶性高分子が20～80重量%含有される請求の
10 範囲1記載の製剤組成物。
3. 前記皮膜は可塑剤をさらに含有する請求の範囲1記載の製剤組成物。
- 15 4. 前記核には、アルカリ性物質をさらに含有する請求の範囲1記載の製剤組成物。
5. 前記水不溶性高分子は、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー及びシェラックからなる群から選択される請求の
20 範囲1記載の製剤組成物。
6. 前記腸溶性高分子は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー及びメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーからなる群から選択される請求の範囲1記載の
25 製剤組成物。

7. 前記可塑剤は、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、シリコン油からなる群から選択される請求の範囲 3 記載の製剤組成物。

8. 前記アルカリ物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムからなる群から選択される請求の範囲 4 記載の製剤組成物。

9. 前記生理活性化合物は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩である請求の範囲 1 記載の製剤組成物。

10. 前記ベンズイミダゾール系化合物はラベプラゾールであり、その生理学的に許容される塩がナトリウム塩である請求の範囲 9 記載の製剤組成物。

11. 酸に不安定な生理活性物質を含む核に、前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子と腸溶性高分子との混合物を含む溶液を噴霧する工程を、備える製剤組成物の製法。

12. 前記皮膜に含有される水不溶性高分子と腸溶性高分子との重量合計に対して、前記水不溶性高分子は 20～80 重量%含有される請求の範囲 11 記載の製法。

13. 前記皮膜は可塑剤をさらに含有する請求の範囲 11 記載の製剤

組成物。

14. 前記核には、アルカリ性物質をさらに含有する請求の範囲11記載の製法。

5

15. 前記水不溶性高分子は、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー及びシェラックからなる群から選択される請求の範囲11記載の製法。

10

16. 前記腸溶性高分子は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー及びメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーからなる群から選択される請求の範囲11記載の製法。

15

17. 前記可塑剤は、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、シリコン油からなる群から選択される請求の範囲13記載の製法。

20

18. 前記アルカリ物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムからなる群から選択される請求の範囲14記載の製法。

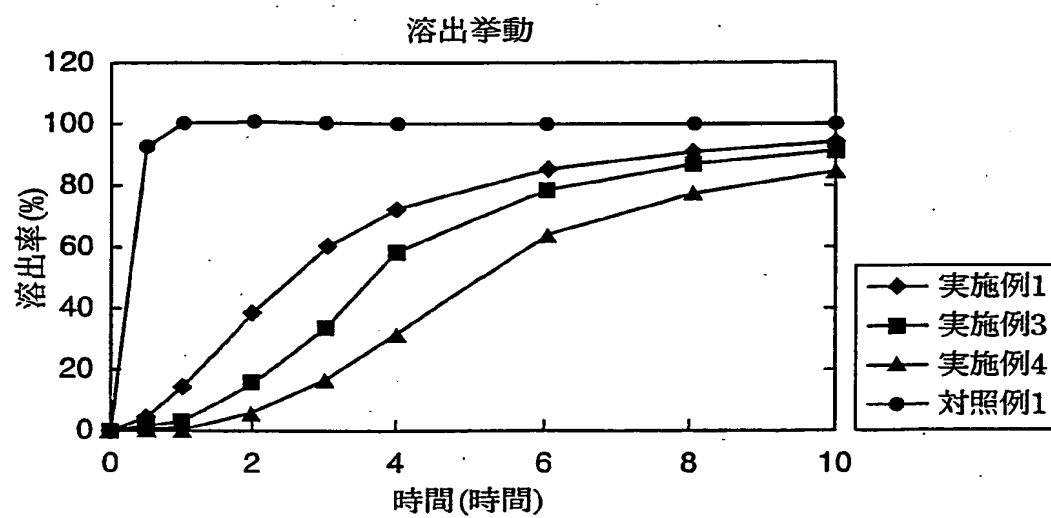
25

19. 前記生理活性化合物は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩である請求の範囲11記載の製法。

20. 前記ベンズイミダゾール系化合物はラベプラゾールであり、その生理学的に許容される塩がナトリウム塩である請求の範囲19記載の製法。

1 / 5

図 1



2 / 5

図 2

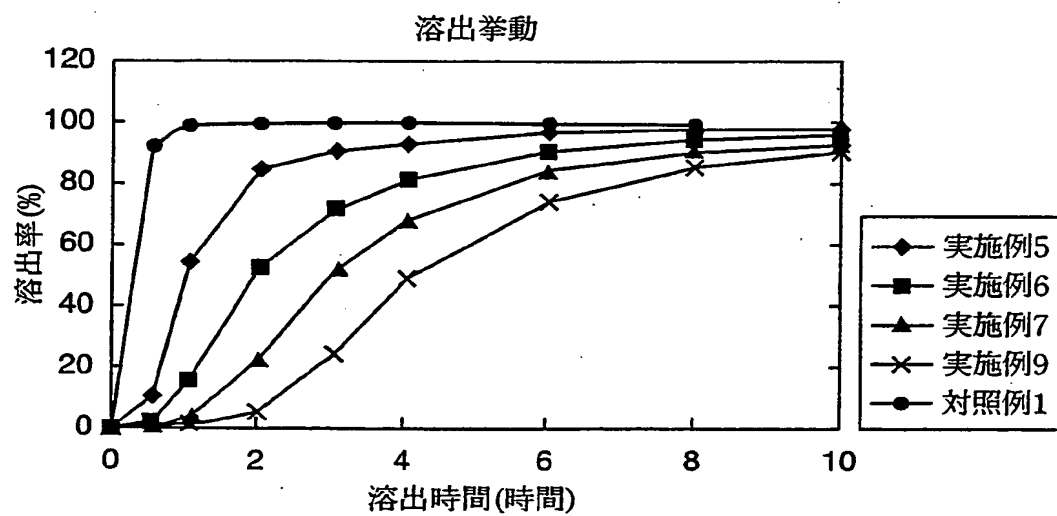
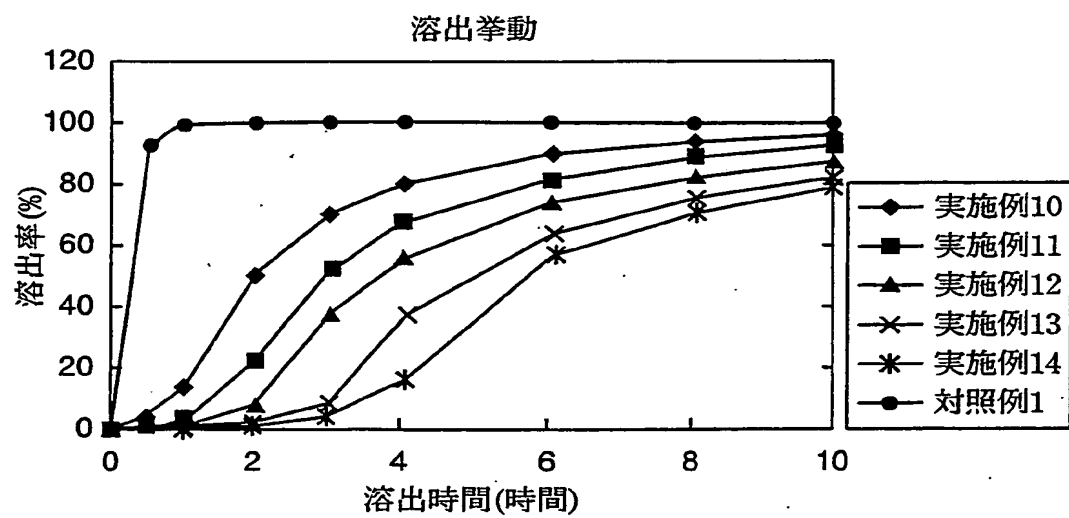
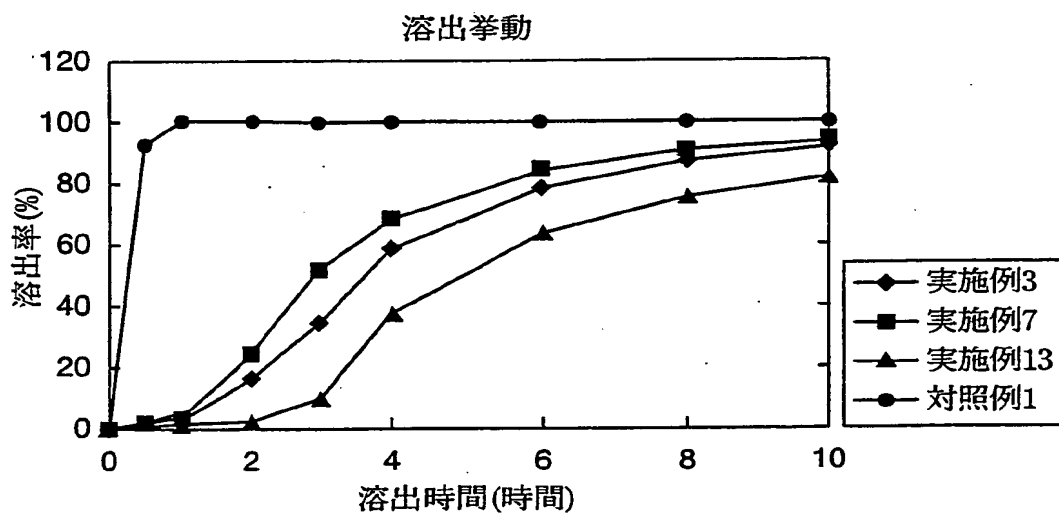


図 3



4 / 5

図 4



5 / 5

図 5

	耐酸重量増加(mg)	耐酸性(%)
実施例1	3.9	99.8
実施例2	2.5	99.9
実施例3	2.6	99.8
実施例5	4.1	100.1
実施例6	3.3	100.8
実施例8	2.9	99.3
実施例10	4.4	99.3
実施例11	3.5	101.5
実施例12	2.9	100.9
対照例1	3.6	101.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/38, 9/22, 31/4439, 47/04, 47/10, 47/14, 47/32,
47/44, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/38, 9/22, 31/4439, 47/04, 47/10, 47/14, 47/32,
47/44, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-511443 A (Liconsal, Liberacion Controlada de Substancias Activas, S.A.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & WO 99/06032 A2 & ZA 9806893 A & AU 9882173 A & ES 2137862 A & NO 200000435 A & EP 1010423 A2 & CZ 200000344 A & SK 200000103 A & ES 2156699 A & HU 200002524 A & NZ 502590 A & KR 2001022439 A & US 2002/0098242 A1 & MX 2000001087 A	1-20
X A	JP 2001-55322 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), Full text (Family: none)	1-3, 5-7, 11-13, 15-17 4, 8-10, 14, 18-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 January, 2003 (10.01.03)

Date of mailing of the international search report
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12132

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 447168 A2 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 September, 1991 (18.09.91), Full text & JP 4-234812 A Full text & PT 97033 A & CA 2038400 A	1-20
A	EP 386967 A2 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1990 (12.09.90), Full text & JP 3-7238 A Full text & AU 9051227 A & NO 9001116 A & PT 93384 A & CA 2011919 A & FI 9001195 A & CN 1045524 A & US 5028664 A & DD 292374 A & US 5258186 A & FI 19501606 A & DE 69020758 A & PH 27646 A	1-20
A	US 4083949 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 11 April, 1978 (11.04.78), Full text & JP 50-40719 A Full text & BE 817732 A & NL 7409597 A & DE 2336218 A & FR 2237620 A & GB 1469133 A & AT 7405932 A & CH 595841 A	1-20
A	JP 59-44311 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 March, 1984 (12.03.84), Full text (Family: none)	1-20
A	EP 888772 A1 (NIKKEN CHEMICALS COMPANY, LTD.), 07 January, 1999 (07.01.99), Full text & JP 9-323926 A Full text & WO 97/33574 A1 & NO 9804252 A & CN 1213301 A & US 6106863 A & KR 99087768 A & DE 69706969 A & ES 2164331 A	1-20
A	EP 1004305 A1 (EISAI CO., LTD.), 31 May, 2000 (31.05.00), Full text & WO 99/53918 A1 & CN 1275079 A & KR 2001013994 A & US 2002/0039597 A1	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K47/38, 9/22, 31/4439, 47/04, 47/10, 47/14, 47/32, 47/44, A61P1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K47/38, 9/22, 31/4439, 47/04, 47/10, 47/14, 47/32, 47/44, A61P1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-511443 A (リコンサ、リベラシオン、コントローラダ、 デ、サスタンシマス、アクティバス、ソシエダード、アノニマ) 2001. 08. 14, 全文 & WO 99/06032 A2 & ZA 9806893 A & AU 9882173 A & ES 2137862 A & NO 200000435 A & EP 1010423 A2 & CZ 200000344 A & SK 200000103 A & ES 2156699 A & HU 200002524 A & NZ 502590 A & KR 2001022439 A & US 2002/0098242 A1 & MX 2000001087 A	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.01.03

国際調査報告の発送日

20.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2001-55322 A (田辺製薬株式会社) 2001. 02. 27, 全文 (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 11-13, 15-17 4, 8-10, 14, 18-20
A	EP 447168 A2 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1991. 09. 18, 全文 & JP 4-234812 A, 全文 & PT 97033 A & CA 2038400 A	1-20
A	EP 386967 A2 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1990. 09. 12, 全文 & JP 3-7238 A, 全文 & AU 9051227 A & NO 9001116 A & PT 93384 A & CA 2011919 A & FI 9001195 A & CN 1045524 A & US 5028664 A & DD 292374 A & US 5258186 A & FI 19501606 A & DE 69020758 A & PH 27646 A	1-20
A	US 4083949 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 1978. 04. 11, 全文 & JP 50-40719 A, 全文 & BE 817732 A & NL 7409597 A & DE 2336218 A & FR 2237620 A & GB 1469133 A & AT 7405932 A & CH 595841 A	1-20
A	JP 59-44311 A (参天製薬株式会社) 1984. 03. 12, 全文 (ファミリーなし)	1-20
A	EP 888772 A1 (NIKKEN CHEMICALS COMPANY, LIMITED) 1999. 01. 07, 全文 & JP 9-323926 A, 全文 & WO 97/33574 A1 & NO 9804252 A & CN 1213301 A & US 6106863 A & KR 99087768 A & DE 69706969 A & ES 2164331 A	1-20
A	EP 1004305 A1 (EISAI CO., LTD) 2000. 05. 31, 全文 & WO 99/53918 A1 & CN 1275079 A & KR 2001013994 A & US 2002/0039597 A1	1-20